

④ Int. Cl.

C 07 d 27/22
A 61 k 27/00
C 12 k 5/00
C 12 k 7/00

② 日本分類

16 E 331
30 H I
30 D I
36(2) B 5

③ 日本国特許庁

④ 特許出願公告

昭48-19627

特許公報

④ 公告 昭和48年(1973)6月14日

発明の数 2

(全3頁)

1

⑤ ビロールー3-カルボン酸ヒドラチド誘導体の
製法

⑥ 特 願 昭44-726

⑦ 出 願 昭48(1968)12月29日 5

⑧ 発明者 山辺茂

豊中市曾根東町1の4の16

同 清水尚尚

神戸市須磨区須磨本町2の1の29

同 山本裕次

奈良市南京終町字出合418桂木

団地16号502

⑨ 出願人 大日本製薬株式会社

大阪市東区道修町3の25

⑩ 代理人 弁理士 沢井有四郎

発明の詳細な説明

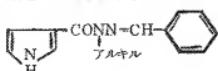
本発明は、ウイルス増殖の場において、ウイルスの細胞外への遊出を促進する作用を有するビロールー3-カルボン酸ヒドラチド誘導体の製造法に関する。

本発明により得られる化合物は、一般式



(式中Rはアリール基、フリル基またはビロリル基を意味し、R'は水素原子または低級アルキル基を意味する。)

で表わされる化合物であり、更には前記化合物のうち特定の化合物を、更にアルキル化した一般式



で表わされる化合物をも包含する。

ビロールー3-カルボン酸ヒドラチドおよびビロールー3-カルボン酸イソプロピリデンヒドラ

チドは既に知られているが、本発明目的化合物であるビロールー3-カルボン酸ヒドラチド誘導体については文献未載である。しかも、これらの化合物は、意外にも、これ迄に何ら報告されていない作用、すなわち前記の如く、ウイルス増殖の場合において、ウイルスの細胞外への遊出を促進するという極めて特異な作用を有することを発明者等が初めて見出した。一方前記公知化合物はこの様な作用を全く示さない。

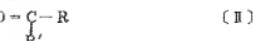
10 本発明目的化合物はこの様な特性を有するので、その作用を応用することにより、医薬はもとより種々の分野において画期的成果を期待できる。

ワクチンの製造に際し、本発明目的化合物を添加することにより、その製造時間が短縮されるこ

15 とも有用な応用例の1つである。

本発明により得られる特に好ましい化合物は、ビロールー3-カルボン酸サリチリデンヒドラチド、ビロールー3-カルボン酸(ピーヒドロオキシ)ベンチリデンヒドラチドの如きビロールー3-カルボン酸ヒドロキシ置換ベンチリデンヒドラチドおよびビロールー3-カルボン酸-2-ピリリデンヒドラチドである。

本発明によれば、ビロールー3-カルボン酸ヒドラチドに一般式



(式中RおよびR'は前掲と同じものを意味する)で表わされるカルボニル化合物(II)を公知の方法で作用させ結合させることにより化合物(I)を得ることができる。更に詳しくは、ビロールー3-カルボン酸ヒドラチドとカルボニル化合物(II)とを溶媒中あるいは溶媒の不存在下、室温もしくは若干加温下で反応させることにより容易に得ることができる。

35 ここで用いられる溶媒としては、水、希酢酸、アルコール類が挙げられるが、原料化合物が易溶で、目的化合物が難溶である溶媒、すなわち水ま

たは希酢酸、特に希酢酸を用いることが望ましい。環-8-カルボニルヒドラジンに導くことができる。

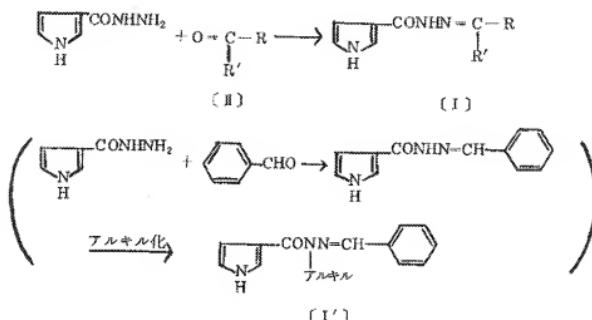
また、原料物質の性状により、これを浴媒に兼ねさせることもできる。

この様にして得られる化合物のうち、ピロール-3-カルボン酸ヒドラチドとベンズアルデヒドを反応させ、得られるピロール-3-カルボン酸ベンチリデンヒドラチドについては更に希望により公知のアルキル化反応を行なうことにより、2-アルキル-1-ベンチリデン-2-(ピロール環

本反応においては、ピロール-3-カルボン酸

ベンチリデンヒドラチドを無水のアルコール類に溶解させ、アルカリ金属アルコラートを加え、アルカリ金属塩にし、これにハロゲン化アルキル等の公知のアルキル化剤を加え、室温もしくは加温下で反応させる。

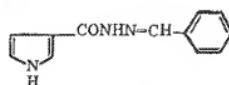
以上の反応を式で示すと次の通りである。



(式中 R および R' は前掲と同じものを意味する。) に結晶が析出する。結晶を濾取エタノールから再結晶すると目的物 1.8 g を得る。mp 212 ~ 213°C

実施例 1

ピロール-3-カルボン酸ベンチリデンヒドラチドの製法。



ピロール-3-カルボン酸ヒドラチド 0.28 g をエタノール約 5 ml に溶解し、これにベンツアセトアルデヒド 0.22 g を加え、水浴上数分加温後、冷却。析出結晶を濾取し、エタノールから再結晶すると目的物 0.35 g を得る。mp 212 ~ 213°C

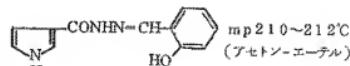
実施例 2

ピロール-3-カルボン酸ベンチリデンヒドラチドの製法。

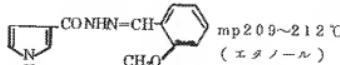
ピロール-3-カルボン酸ヒドラチド 1.25 g を希酢酸 20 ml に溶解し、これにベンツアルデヒド 1.1 g を加え、水浴上で少し温めると、直ち

実施例 2 と同様に反応、処理して、次の化合物を得る(カッコ内の物質は再結晶浴媒を意味する。)。

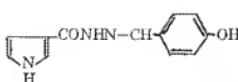
30 ピロール-3-カルボン酸サリチリデンヒドラチド



ピロール-3-カルボン酸(O-メトキシ)ベンチリデンヒドラチド

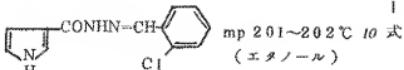


ピロール-3-カルボン酸(P-ヒドロオキシ)ベンチリデンヒドラチド

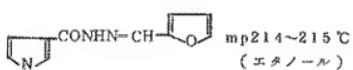


mp 264~265°C
(分解)
(エタノール)

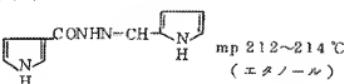
ピロール-3-カルボン酸(O-クロル)ベンチリデンヒドラチド



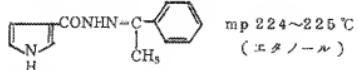
ピロール-3-カルボン酸フルフリリデンヒドラチド



ピロール-3-カルボン酸-2-ビリリデンヒドラチド

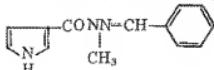


ピロール-3-カルボン酸-(1-フェニル)エチリデンヒドラチド



実施例 3

1-ベンチリデン-2-メチル-2-(ピロール-3-カルボニル)ヒドラジンの製法



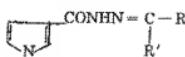
ピロール-3-カルボン酸ベンチリデンヒドラチド 2.1 g を無水メタノールに溶解させ、計算量のナトリウムメチラートを加えた後、ヨウ化メチル 8 g を加えて水浴中 10 時間加熱。減圧濃縮し、5 残渣をクロロホルムで抽出。不溶結晶を滤去した後、可溶部を濃縮、残渣をメタノールから再結晶すると目的物 1.8 g を得る。mp 222~228.5°C
◎特許請求の範囲

I ピロール-3-カルボン酸ヒドラチドIC-一般



(式中、R はアリール基、フリル基またはピロリル基を意味し、R' は水素原子または低級アルキル基を意味する。)

で表わされるカルボニル化合物を作成させることを特徴とする一般式。



(式中、R および R' は前掲と同じものを意味する。)

で表わされるピロール-3-カルボン酸ヒドラチド誘導体の製法。

2 ピロール-3-カルボン酸ヒドラチドIC-ベンズアルデヒドを作用させ得られるピロール-3-カルボン酸ベンチリデンヒドラチドIC-公知の方法によりアルキル化剤を反応させることを特徴とする 2-アルキル-1-ベンチリデン-2-(ピロール-3-カルボニル)ヒドラジンの製法。

◎引用文献

Tetrahedron 22 (7) 2095~2105 (1966)